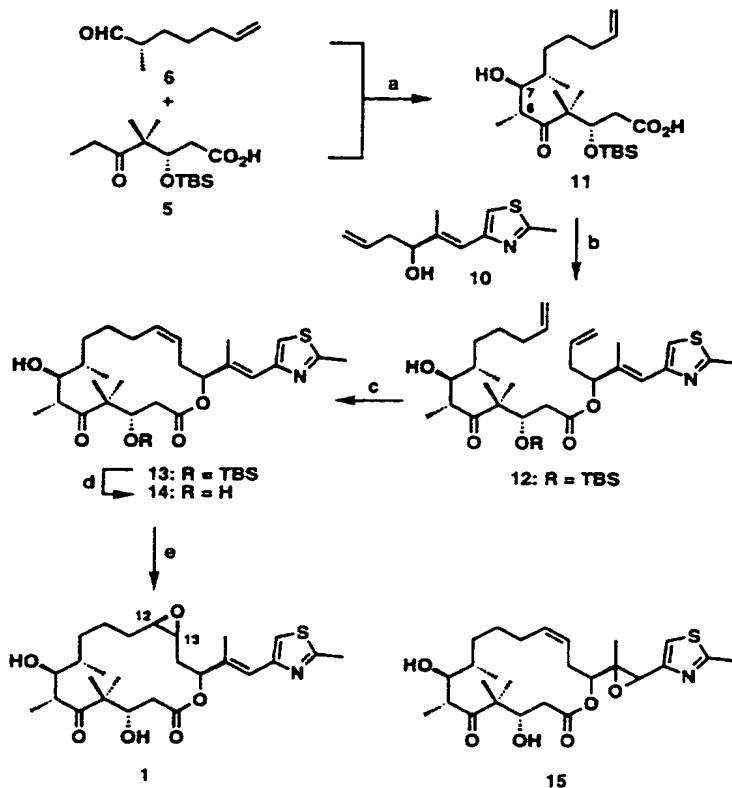




(90% Ausbeute) und c) Umsetzung von 9 mit (+)-Ipc<sub>2</sub>B(allyl) in Ether bei -100 °C (96% Ausbeute).<sup>[10]</sup>

Die letzten Stufen der hier präsentierten Totalsynthese von Epothilon A 1 bestanden in der Kupplung der Vorstufen und der anschließenden Umsetzung des erhaltenen Produkts (Schema 2). Die Kondensation des Dianions von 5, das mit LDA



Schema 2. Synthese von Epothilon A 1: a) 2.2 Äquiv. LDA, THF, -78 → -40 °C, 0.5 h, dann 1.2 Äquiv. 6 in THF, -78 → -40 °C, 0.5 h, hohe Ausbeute an 11 und seinem (6S,7R)-Diastereomer; b) 2.0 Äquiv. 10, 1.5 Äquiv. DCC, 1.5 Äquiv. 4-DMAP, Toluol, 25 °C, 12 h, 12 (45% Gesamtausbeute aus 5) und (6S,7R)-Diastereomer von 12 (25% Gesamtausbeute aus 5); c) 12 (0.006 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 15 Mol-% [RuCl<sub>2</sub>(=CHPh)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] Katal., 25 °C, 8 h, 50% sowie  $\Delta^{12,13}$ -trans-Isomer von 13 (35%); d) CF<sub>3</sub>COOH (20 Vol.-%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 4 h, 98%; e) 1.1 Äquiv. mCPBA, Benzol, 0 °C, 20 h, 1 (55%) und 12x,13x-Epoxyd (20%) sowie Regioisomeres Epoxyd 15 (20%); LDA = Lithiumdiisopropylamid, DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, 4-DMAP = 4-Dimethylaminopyridin.

erhalten wurde, mit dem Aldehyd 6<sup>[6,12]</sup> (1.2 Äquiv.) bei -78 bis -40 °C ergab das gewünschte Aldolprodukt 6R,7S-11 als Hauptisomer sowie das (6S,7R)-Diastereomer in hoher Ausbeute (Verhältnis ca. 2:1). Dieses Gemisch wurde mit der Hydroxyverbindung 10 (2.0 Äquiv.) in Gegenwart von DCC und 4-DMAP in Toluol bei 25 °C zu 12 und seinem (6S,7R)-Diastereomer verestert.<sup>[13]</sup> Die beiden Isomere wurden chromatographisch getrennt (Kieselgel, Essigester:Hexan 1:5; 12:  $R_f$  = 0.29, 45% Gesamtausbeute aus 5; (6S,7R)-Diastereomer von 12:  $R_f$  = 0.24, 25% Gesamtausbeute aus 5). Das Hauptprodukt 12 wurde als reines Isomer weiterverwendet und seine Identität letztlich durch die Reaktion zu Epothilon A 1 bestätigt. Die Olefinmetathese von 12 erfolgte reibungslos mit [RuCl<sub>2</sub>(=CHPh)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] als Katalysator<sup>[14]</sup> in verdünnter CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung bei 25 °C und lieferte das (Z)-Olefin 13<sup>[15]</sup> in 50% sowie das (E)-

Isomer in 35% Ausbeute.<sup>[15]</sup> Nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Benzol: Essigester: Hexan 2:1:2,  $R_f$  = 0.21 und 0.45 für das (Z)-bzw. (E)-Isomer) wurde die Silylgruppe mit CF<sub>3</sub>COOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0 °C vom Makrocyclus 13 abgespalten und das Dihydroxylacton 14 in 98% Ausbeute erhalten. Die Epoxidierung der  $\Delta^{12,13}$ -Doppelbindung von 14 mit mCPBA in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0 °C lieferte Epothilon A 1 in 55% (Kieselgel, Methanol:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:20,  $R_f$  = 0.23) und das 12x,13x-Epoxyd-Isomer in 20% (Kieselgel, Methanol:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:20,  $R_f$  = 0.16) sowie dessen Regioisomer 15 ebenfalls in 20% Ausbeute (Kieselgel, Methanol:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:20,  $R_f$  = 0.22, Stereochemie nicht zugeordnet). Das chromatographisch gereinigte Epothilon A 1 hat dieselben Eigenschaften (<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopisch, massenpektrometrisch,  $[\alpha]_D$ , DC und HPLC) wie eine authentische Probe (Tabelle 1).<sup>[16]</sup>

Die vorgestellte Totalsynthese<sup>[17]</sup> veranschaulicht das Potential der Olefinmetathese zum Aufbau komplexer Moleküle und macht Epothilon A 1 leicht zugänglich. Da sie zudem kurz, konvergent und flexibel ist, sollte sie den Aufbau einer vielfältigen Epothilon-Bibliothek für weitere biologische Untersuchungen ermöglichen. Abgesehen vom beschriebenen Olefinmetathese-Zugang sind aus Abbildung 1 zumindest zwei weitere, grundsätzlich verschiedene Strategien zu den Epothilonen ersichtlich: a) eine Makrolactonisierung<sup>[18]</sup> und b) eine intramolekulare Aldolreaktion, die jeweils eine Schlüsselrolle zum Aufbau des Makrocyclus spielen könnten. Diese und andere Strategien werden gegenwärtig in unserer Gruppe untersucht.

Eingegangen am 25. November 1996 [Z9820]

**Stichworte:** Cytostatika · Epothilone · Naturstoffe · Metathese · Totalsynthesen

- [1] a) G. Höfle, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach (GBF), DE-4138042, 1993 (*Chem. Abstr.* 1993, 120, 52841); b) K. Gerth, N. Bedorf, G. Höfle, H. Irschik, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* 1996, 49, 560–563.
- [2] G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* 1996, 108, 1671–1673; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 1567–1569.
- [3] M. R. Grever, S. A. Schepartz, B. A. Chabner, *Semin. Oncol.* 1992, 19, 622–638.
- [4] D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. Woods, *Cancer Res.* 1993, 55, 2325–2333.
- [5] K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem.* 1994, 106, 38–67; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 15–44.
- [6] K. C. Nicolaou, Y. He, D. Vourloumis, H. Vallberg, Z. Yang, *Angew. Chem.* 1996, 108, 2554–2556; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 2399–2401. Weitere Studien zur Epothilonsynthese: a) D. Meng, E. J. Sorensen, P. Bertinato, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 7998–7999; P. Bertinato, E. J. Sorensen, D. Meng, S. J. Danishefsky, *ibid.* 1996, 61, 8000–8001; c) D. Schinzer, A. Limberg, O. M. Böhm, *Chem. Eur. J.* 1996, 2, 1477–1482; erste Totalsynthese von Epothilon: A. Balog, D. Meng, T. Kamecka, P. Bertinato, D.-S. Su, E. J. Sorensen, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* 1996, 108, 2976–2978; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 2801–2803.
- [7] Zur Entwicklung der Olefinmetathese als Ringschlussreaktion siehe: a) W. J. Zuercher, M. Hashimoto, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 6634–6640; b) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *ibid.* 1996, 118, 100–110; c) R. H. Grubbs, S. J. Miller, G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* 1995, 28, 446–452. zit. Lit. Für einige Pionierarbeiten auf diesem Gebiet siehe: a) T. J. Katz, S. J. Lee, N. Acton, *Tetrahedron Lett.* 1976, 4247–4250; b) T. J. Katz, N. Acton, *ibid.* 1976, 4251–4254; c) T. J. Katz, J. McGinnis, C. Altus, *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 606–608; d) T. J. Katz, *Adv. Organomet. Chem.* 1977, 16, 233–317.
- [8] Der Ketoaldehyd 2 wurde ausgehend von Propionylchlorid nach einem bekannten Verfahren synthetisiert: T. Inukai, R. Yoshizawa, *J. Org. Chem.* 1967, 32, 404–407.
- [9] U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 401–404.

[10] NMR-spektroskopische Analyse der Mosher-Ester ergab > 97% Enantiomerenreinheit für 3 und 10.

[11] M. W. Bredenkamp, C. W. Holzapfel, W. J. van Zyl, *Synthetic Commun.* **1990**, *20*, 2235–2249.

[12] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3942–3943.

[13] Bei dieser Reaktion (nicht optimiert) wurde zudem das 8-gliedrige Lacton aus 11 gebildet (10–15%).

[14] P. Schwab, M. B. Frunce, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179–2181; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039–2041.

[15] Entkopplungsexperimente (<sup>1</sup>H-NMR, 500 MHz; <sup>13</sup>CDCl<sub>3</sub>) ergaben Kopplungskonstanten (*J*) für H<sub>1</sub>, H<sub>1'</sub> von 11.0 und 15.0 Hz für das (*Z*)-Isomer bzw. das (*E*)-Isomer.

[16] Wir danken Prof. Dr. G. Höfle für die Überlassung einer Probe von natürlichem Epothilion A I.

[17] Alle neuen Verbindungen ergaben zufriedenstellende spektroskopische sowie analytische Daten und/oder hochauflösende Massenspektren.

[18] K. C. Nicolaou, F. Sarabia, S. Ninkovic, Z. Yang, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, im Druck; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, im Druck.

## Hinterlegen von Daten aus Röntgenstrukturanalysen

Um Autoren und Gutachtern das Leben zu erleichtern, haben das Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) und das Fachinformationszentrum Karlsruhe (FIZ) ihre Vorgehensweisen für das Hinterlegen von Daten zu Einkristall-Röntgenstrukturanalysen vereinheitlicht.

**Bitte hinterlegen Sie deshalb ab sofort Ihre Daten vor dem Einreichen Ihres Beitrags elektronisch bei der jeweils richtigen Datenbank, d.h. beim CCDC für organische und metallorganische Verbindungen und beim FIZ für anorganische Verbindungen. Beide Datenbanken geben Ihnen hier gerne Hilfestellung (siehe unsere *Hinweise für Autoren* im ersten Heft dieses Jahres). In der Regel wird Ihnen von dort innerhalb eines Arbeitstages eine Hinterlegungsnummer mitgeteilt, die Sie bitte mit dem jeweiligen Standardtext (siehe *Hinweise für Autoren*) in Ihr Manuskript aufnehmen. Dies ermöglicht es Gutachtern, sich schnell und einfach die Strukturdaten zu besorgen, wenn sie Ihnen für die Urteilsfindung wichtig scheinen.**

Dieses Verfahren wird einheitlich von den Redaktionen der Zeitschriften *Angewandte Chemie*, *Chemische Berichte*, *Chemistry—A European Journal* und *Liebigs Annalen* angewendet.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**